

基于网络药理学探究白芷治疗痤疮的作用机制

张松

(中国政法大学校医院 100088)

【摘要】目的：从网络药理学视角研究白芷作用在痤疮治疗中的机制。方法：利用中药系统药理数据库及分析平台（TCMSP）筛选白芷有效成分及靶点，运用人类孟德尔遗传病数据库、GeneCards数据库收集痤疮相关靶点。通过微生信筛选出共同靶点，运用String数据库和Cytoscape3.7.0软件分析蛋白互作关系（PPI）。运用Metascape数据库进行基因本体（GO）生物过程富集分析和京都基因和基因组百科全书（KEGG）代谢通路富集分析，并运用微生信在线作图平台进行可视化呈现，最后Cytoscape3.7.0利用软件做“白芷有效成分-痤疮-靶点-KEGG”网络构建。结果：白芷中有大约20个活性成分，设定靶点55个，Docking大于7.0涉及18个靶点、Docking处于5.0-7.0涉及41个靶点、Docking处于4.25-5.0涉及29个靶点、Docking小于4.25涉及12个靶点；GO类型富集涉及细胞组分、分子功能以及生物过程、KEGG通路富集，白芷药物靶点与其多种形式有关系，包含丝裂原活化蛋白激酶、核因子信号、丝苏氨酸蛋白激酶；活性成分包含几种形式：欧前胡素、C型凝集素受体、异欧前胡素以及珊瑚菜内酯。作用在机体JUN靶点、AR靶点、IL靶点、成纤维细胞生长因子受体2等通路。结论：通过网络药理学手段能够初步探索白芷作用在痤疮治疗中的活性成分，明确传递信号通路。

【关键词】网络药理学；白芷；痤疮；作用机制

Exploring the mechanism of angelica in treating acne based on network pharmacology

Zhang Song

(University Hospital of China University of Political Science and Law 100088)

[Abstract] Objective: To study the mechanism of angelica dahurica action in the treatment of acne from the perspective of network pharmacology. Methods: The active ingredients and targets of angelica were screened by pharmacological database and analysis platform (TCMSP), and human Mendelian genetic disease database and GeneCards database. Common targets were identified, and protein interaction (PPI) was analyzed using String database and Cytoscape3.7.0 software. Gene ontology (GO) biological process enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) metabolic pathway enrichment analysis, and the online mapping platform was used for visual presentation. Finally, Cytoscape3.7.0 used the software to build the network of "angelica effective component-acne-target-KEGG" network. Results: There are about 20 active ingredients in angelica dahurica, Set up to 55 targets, Docking Greater than 7.0 involves 18 targets, Docking is 5.0-7.0 involves 41 targets, Docking is 4.25-5.0 involves 29 targets, Docking is less than 4.25 involves 12 targets; GO type enrichment involves cellular components, molecular function as well as biological process, KEGG pathway enrichment, angelica dahurica drug targets are related to its various forms, Including mitogen-activated protein kinase, nuclear factor signal, serthreonine protein kinase; The cost of activity includes several forms: arenin, C lectin receptor, isoarenin, and coral anactone. Function in the body JUN target, AR target, IL target, fibroblast growth factor receptor 2 and other pathways. Conclusion: The active components of angelica dahurica in the treatment of acne and identify the signal pathway.

[Key words] Network pharmacology; angelica dahurica; acne; mechanism of action

痤疮，即青春痘，通过多种因素共同影响，使得机体出现皮脂腺疾病，此疾病属于慢性炎症，更多出现在患者脸部、内部等部位，表现为丘疹或者脓疱^[1]。相关资料统计，痤疮出现在青少年群体中的几率超过80%，涉及病程比较长，本质上为损容性疾病，不仅让患者面临经济压力，还引出患者心灵和精神压力^[2]。现代医学视角下治疗痤疮，以抗感染和降低油脂分泌速度为主，西医治疗中应配合辩证理

论，才可保障痤疮治疗效果。本研究运用网络药理学方法从“中药-成分-靶点-疾病”的思路对白芷的有效成分、潜在靶点、细胞学功能、蛋白互作、信号通路进行分析展示，初步分析白芷治疗痤疮的作用机制，现报道如下：

1.资料与方法

1.1 药物活性与靶点信息采集

通过中药系统药理数据库及分析平台,以“白芷”记作关键词进行检索,获取与白芷相关的活性成分信息。以药代动力学参数口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 ,筛选完成得到白芷药物活性成分。利用网络软件对白芷活性成分的结构图进行绘制,以 mol2 的格式加以保存^[3]。对文件中信息传递给反向分子服务器,对白芷活性成分以及靶点低蛋白亲和度进行分数评价,借助 Z-score < -0.5 的指标纳入白芷预测靶点范围。通过蛋白质数据库 Uniport (<http://www.uniprot.org>) 得到白芷靶点预测的 PDB ID,记作“human”,统计预测靶点基因。

1.2 痤疮靶点基因与网络构建

靶点基因获取中,对“acne”记作关键词,利用人类孟德尔遗传病数据库检索基因,对靶点结果和白芷活性分子的基因加以关联,得到存在共性的靶点基因,纳入在痤疮潜在靶点范围。构建靶点网络,对白芷活性成分和治疗疾病的靶点关系记录在 Cytoscape 软件中,形成完整的靶点结构网络。

1.3 研究靶点作用网络与分子衔接

痤疮疾病应用白芷治疗的对应靶点,将靶点信息导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),限定条件为人,获取靶蛋白之间的相互关系,结果保存为 TSV 格式。将 TSV 文件导入 Cytoscape 软件,分析核心靶点作用网络结构,利用连接度指数调节颜色信息、大小信息,最终绘制靶点网络。在分子衔接阶段,借助电脑对受体以及配体两者的结合流程加以模拟操作,得到物理参数、化学参数,对亲和性的形式加以预测。筛选蛋白作用网络的靶点指数,对信息传输到 Web Site 服务器内,完成服务器与白芷成分分子衔接任务,开展 Docking 分数评估,了解白芷活性和靶点融合潜力。

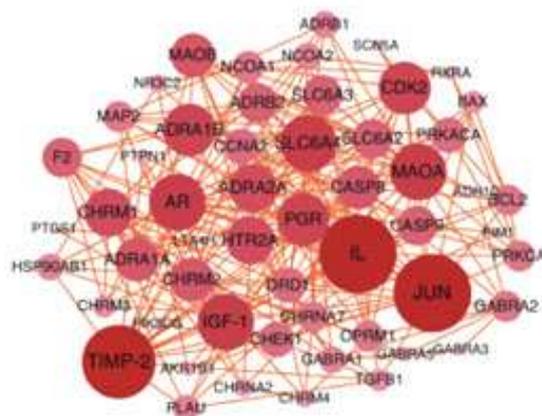
1.4 生物学通路、靶点通路网络设定

将潜在的治疗靶点上传至 Omicsshare 平台 (<https://www.omicsshare.com/>),进行潜在靶点的基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)功能富集分析。筛选 $p < 0.001$ 网络通路,以富集基因数目为基础排序,得到前 20 排名的通路信息,通过 Share 网站综合对气泡图进行绘制。以筛选的形式研究 KEGG 富集信息,关联文献检索形式,对和痤疮治疗存在密切联系的通路进行筛选和整理,分析富集在通路结构中痤疮治疗的靶点,利用药物活性针对性匹配,完善生物学通路、靶点通路网络。

2. 结果

2.1 靶点网络构建与分子衔接

对和白芷相关的靶点 55 个列入为 String 数据库内,得到彼此之间作用信息,利用 Cytoscape 软件绘制对应完整网络,此网络包含 55 个节点,对应边有 239 条,如图一所示。其中 Degree 指数越高,节点颜色深度越明显,结果明确痤疮应用白芷治疗有较高 Degree 指数的作用靶点,有白细胞介素、血清胰岛素样生长分子以及雄激素受体。分子衔接中,把靶点信息传输在 Web Site 软件内,开展针对性分子衔接检验,同时和白芷的相关活性成分加以衔接。Docking 大于 7.0 涉及 18 个靶点、Docking 处于 5.0-7.0 涉及 41 个靶点、Docking 处于 4.25-5.0 涉及 29 个靶点、Docking 小于 4.25 涉及 12 个靶点。由此白芷活性成分能够与靶点之间有结合的匹配性。



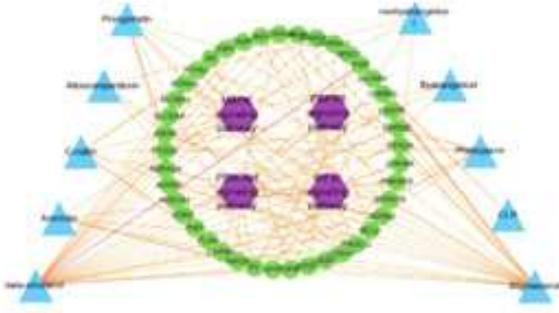
图一 痤疮治疗在靶点结构网络

2.2 GO 通路富集、KEGG 通路富集

借助 DAVID 数据库富集研究 GO 类型、KEGG 通路。定位 $p < 0.001$ 通路指数,富集靶点和 P 值有反比关系,且和白芷治疗痤疮有密切联系。GO 类型富集涉及细胞组分、分子功能以及生物过程, P 值比较小时,存在于细胞组分中以浆膜、细胞质以及细胞核的形式为主。生物过程有药物应答、雌二醇应答流程。分子功能保存信息,有蛋白绑定、蛋白异源二聚化活性等形式。另外 KEGG 通路富集,白芷药物靶点与其多种形式有关系,包含丝裂原活化蛋白激酶、核因子信号、丝苏氨酸蛋白激酶。

2.3 靶点通路网络

在一系列检索文献、阅读文献之后,对 KEGG 通路排名前 20 通路定位为治疗痤疮机理,同时对白芷活性、靶点密切结合,制定靶点通路结构图,如图二。白芷治疗痤疮,活性成本包含几种形式:欧前胡素、C 型凝集素受体、异欧前胡素以及珊瑚菜内酯。作用在机体 JUN 靶点、AR 靶点、IL 靶点、成纤维细胞生长因子受体 2 等通路。



图二 靶点通路结构图

3.讨论

白芷,属于伞形科植物,其根茎有干燥特点,且味辛、微苦,存在祛风解表作用、排脓生肌作用。临床上对白芷以及相关制剂记作痤疮治疗的有效方法^[4]。从药理学视角下分析,白芷提取物有抗炎功效、控制皮脂腺分泌功效,还会对大肠埃希菌和铜绿假单胞菌产生抑制功效。白芷治疗痤疮的过程,现阶段研究以临床试验开展,相关活性成分和作用机制没有被充分阐述。本次研究中尝试以网络药理学为前提,得到白芷活性组成成分,探索靶点信号通路,最终完善靶点通路结构体系,明确白芷治疗的作用。

研究与实践中,痤疮应用白芷药物治疗,活性成本涉及欧前胡素、C型凝集素受体、异欧前胡素以及珊瑚菜内酯等,内在组成成分以香豆素类为主,到目前为止证明白芷中有香豆素类化合物达到55种。研究发现,欧前胡素能够对细菌产生一定抑制,在浓度指数增加之下,抗菌成效得以显著,具有抗感染作用^[5]。异欧前胡素能够加快机体内溶菌酶合成,对单核细胞产生激活作用,使得巨噬细胞有极强吞噬功

能,从而抗感染。C型凝集素受体可以对真菌寄生虫感染过程起到调节作用,扮演着控制过敏反应的重要作用。珊瑚菜内酯促进机体脂肪分解,提高分解速度,对脂肪合成起到阻碍作用,加入到抗脂质过氧化反应、自由基清除反应。

构建成靶点网络,凸显白芷治疗中涉及多个靶点以及多个渠道,对应机制比较繁琐。分子衔接检验代表着白芷活性成分能够具备和痤疮靶点结合条件,即试验研究过程可靠、试验数据真实有效,存在一定参考作用。白芷治疗痤疮,最有可能通过发挥JUN靶点、AR靶点、IL靶点、成纤维细胞生长因子受体2等通路作用达到治疗目的^[6]。IL靶点在单核巨噬细胞中生成,加入免疫反应,对机体血管内皮细胞表达过程产生刺激,诱导内皮细胞按照旁分泌的形式生成对应单核趋化因子1,对中性粒细胞释放递质过程有刺激作用,增加炎症反应;JUN靶点属于转录激活蛋白1的组成成分,并且作用其转录必备物质,直接调节蛋白酶表达过程,增加JUN靶点的水平,激活大量蛋白1,加快皮肤胶原蛋白讲解速度,避免皮肤受到损害。AR靶点以机体毛囊组织、皮脂腺组织为主要存在载体,于血清雄激素敏感性有关,可能存在加快皮脂腺分泌的速度,缓解机体痤疮症状。还可以对皮脂腺细胞加入脂质合成有一定诱导作用,提高治疗效率。

最后,本次研究实践,对痤疮应用白芷治疗的抗炎作用加以深入机制明确,治疗阶段有诸多活性成分和信号通路,机制均比较繁琐。并不是可以按照单一组成成分或者单条通路可以体现出作用,密切和中药治疗病症的靶点特征有匹配性^[7]。分子衔接结果还可以明确本次研究试验结果真实性,网络研究结果也可以和实践结果适应,可是此研究过程依旧是理论层面的分子机制预测,白芷治疗痤疮的机制应借助实验全方位炎症,挖掘白芷治疗痤疮的更多实践价值,最大化提高痤疮治疗效果。

参考文献:

- [1]向雨,石全.基于数据挖掘分析中医外治法治疗痤疮的用药规律[J].山西中医,2021,37(09):51-53.
- [2]吴淑辉,朱明芳,张曦,刘银格,张娟娟.基于数据挖掘探讨朱明芳教授治疗寻常痤疮的用药规律[J].湖南中医药大学学报,2020,40(09):1142-1146.
- [3]李巧玲,熊梓汀,杨虹,黄蓉,王寒冰,罗超,刘剑.川白芷提取物对痤疮相关致病菌的抑制作用[J].中国皮肤性病杂志,2021,35(01):26-29.
- [4]崔伊凡,韩春兰,汪姝汀,秦雪梅,李震宇.基于数据挖掘的中药外用治疗痤疮处方用药规律分析[J].山西大学学报(自然科学版),2021,44(01):151-160.
- [5]韩亮,涂胜豪,杨明炜.基于古籍记载的痤疮用药规律数据挖掘[J].中西医结合研究,2019,11(05):243-248.
- [6]陈湘君,刘靖.白芷治疗痤疮的网络药理学作用机制[J].广州中医药大学学报,2019,36(10):1624-1631.
- [7]夏晨曦,徐文轩,谢情江,邓慧芳,陈玉玲,闫昕.基于数据挖掘的古籍中痤疮治疗用药规律研究[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(16):33-35.